

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-80688

(43)公開日 平成6年(1994)3月22日

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 07H 19/06				
A 61K 31/505		9360-4C		
31/52	A D U	9360-4C		
31/70	A D Y	8314-4C		
C 07D 405/04	2 3 9	8829-4C		

審査請求 未請求 請求項の数9(全9頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平4-258847

(22)出願日 平成4年(1992)9月3日

特許法第30条第1項適用申請有り 平成4年3月5日  
社団法人日本農芸化学会発行の「日本農芸化学会誌第66  
巻第3号1992年度大会講演要旨集」に発表

(71)出願人 000000055

アサヒビール株式会社  
東京都中央区京橋3丁目7番1号

(72)発明者 和賀 俊明  
東京都大田区大森北2-13-1 アサヒビ  
ール株式会社応用技術研究所内

(72)発明者 西崎 知子  
宮城県仙台市青葉区北山1-1-15

(72)発明者 大類 洋  
宮城県仙台市宮城野区小田原山本丁5-2  
-901

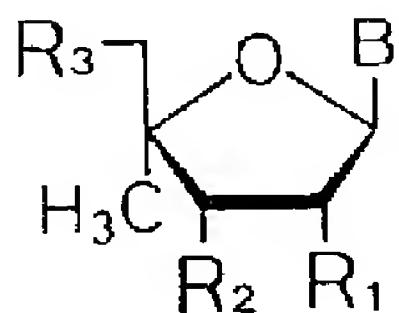
(72)発明者 目黒 熙  
宮城県仙台市宮城野区鶴ヶ谷1-14-3

(74)代理人 弁理士 舟橋 榮子

(54)【発明の名称】 4' -メチルヌクレオシド誘導体

(57)【要約】 (修正有)

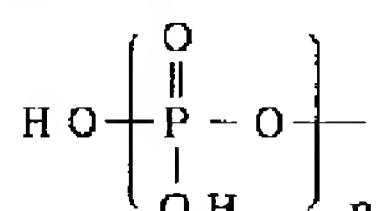
【構成】下記式



薬学的に許容されるエステル、エーテル及び塩類である  
4' -メチルヌクレオシド誘導体。

【効果】上記化合物は、抗ウィルス剤としての可能性、  
さらに抗腫瘍活性が期待される。

[式中、Bは、アデニン、グアニン、チミン、ウラシ  
ル、シトシン、ヒポキサンチン、キサンチン、5-メチ  
ルシトシン、4-エトキシ-5-メチル-2-オキソピ  
リミジン、4-イソプロポキシ-5-メチル-2-オキ  
ソピリミジン、または、5-メチル-2-オキソピリミ  
ジンであり、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、同一かまたは異なり、  
そしてそれぞれヒドロキシ基、または水素であるか、ま  
たは一緒になって結合を示し、R<sub>3</sub>は、



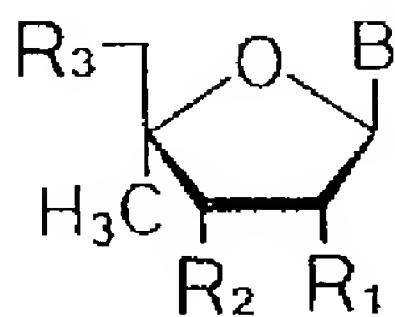
nは0、1または3である]で表される化合物及びその

1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式(I)

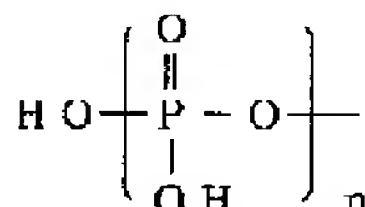
【化1】



[式中、Bは、アデニン、グアニン、チミン、ウラシル、シトシン、ヒポキサンチン、キサンチン、5-メチルシトシン、4-エトキシ-5-メチル-2-オキソピリミジン、4-イソプロポキシ-5-メチル-2-オキソピリミジン、または、5-メチル-2-オキソピリミジンであり、

R<sub>1</sub> およびR<sub>2</sub> は、同一かまたは異なり、そしてそれヒドロキシ基、または水素であるか、または一緒になって結合を示し、R<sub>3</sub> は、

【化2】



(式中、nは0、1または3である)である]で表される化合物及びその薬学的に許容されるエステル、エーテル及び塩類である4'-メチルヌクレオシド誘導体。

【請求項2】 R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub> およびR<sub>3</sub> がヒドロキシ基である請求項1記載の4'-メチルヌクレオシド誘導体。

【請求項3】 R<sub>1</sub> が水素であり、R<sub>2</sub> およびR<sub>3</sub> がヒドロキシ基である請求項1記載の4'-メチルヌクレオシド誘導体。

【請求項4】 R<sub>1</sub> およびR<sub>2</sub> が水素であり、R<sub>3</sub> がヒドロキシ基である請求項1記載の4'-メチルヌクレオシド誘導体。

【請求項5】 R<sub>1</sub> およびR<sub>2</sub> が一緒になって結合を示し、R<sub>3</sub> がヒドロキシ基である請求項1記載の4'-メチルヌクレオシド誘導体。

【請求項6】 4'-メチルアデノシン、4'-メチルグアノシン、

4'-メチル-β-D-リボフラノシリルチミン、

4'-メチルウリジン、

4'-メチルシチジン、

2'-デオキシ-4'-メチルアデノシン、

4'-メチルチミジン、

2', 3'-ジデヒドロ-3'-デオキシ-4'-メチルチミジン

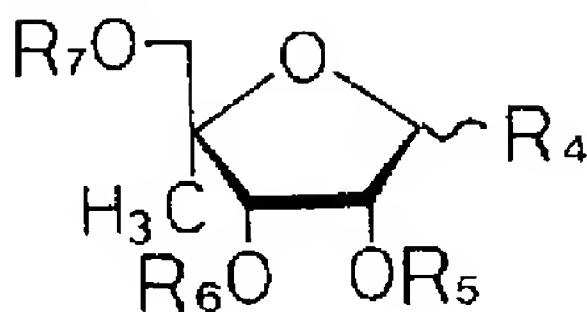
のいずれかである請求項1記載の4'-メチルヌクレオシド誘導体。

【請求項7】 活性物質として請求項1ないし6のいずれか1項に記載の4'-メチルヌクレオシド誘導体を、場合により1種またはそれ以上の不活性担体及び/または稀釀剤とともに含む医薬組成物。

2

## 【請求項8】 一般式(II)

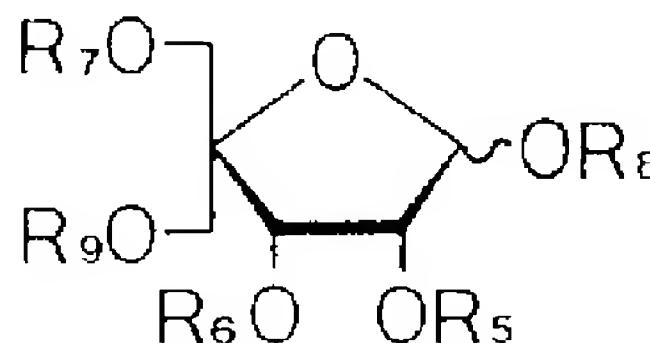
【化3】



[式中、R<sub>4</sub> は、アシルオキシ基またはハロゲンであり、R<sub>5</sub> 、R<sub>6</sub> およびR<sub>7</sub> は、同一かまたは異なり適当なヒドロキシ基の保護基である]で示される糖と、核酸塩基またはアシル基で保護された核酸塩基を、シリル化体経由で、またはそのまま反応させ、必要ならばヒドロキシ基の保護基を除去し、さらに必要ならば公知の方法によりデオキシ化体、2重結合体、リン酸化体への誘導を包含する請求項1記載の4'-メチルヌクレオシド誘導体の製造方法。

【請求項9】 請求項8に記載の一般式(II)の化合物を製造する方法であって、一般式(III)

【化4】



[式中、R<sub>5</sub> 、R<sub>6</sub> 、R<sub>7</sub> およびR<sub>8</sub> は、同一かまたは異なり適当なヒドロキシ基の保護基であり、R<sub>9</sub> は、適当なヒドロキシ基の保護基かまたは水素である]の化合物を、R<sub>9</sub> が水素である場合、公知の方法によりデオキシ化するか、または、R<sub>9</sub> が適当なヒドロキシ基の保護基である場合、R<sub>9</sub> のみを選択的に脱保護し、デオキシ化することを特徴とする製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、抗ウィルス剤としての可能性、さらに抗腫瘍活性も期待される4'-メチルヌクレオシド誘導体に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 ウィルスは、以前から人類にとって厄介で壊滅的な感染症の原因であることが知られてきた。近年、このパターンは、後天性免疫不全症候群（AIDS）により代表されている。AIDSは、AIDSウィルス（HIV）による疾患で、現在、欧米諸国やアフリカを中心に世界中において重大な社会問題となっている。また、その患者数が今なお増加傾向にあることは、その治療法や予防法の確立が、現代医療の直面する最も重要、かつ緊急な課題といつても過言ではない。現在、AIDSに対して有効な治療法は確立されていないが、その対策が種々検討されている。

【0003】 即ち、1) 抗HIV剤による治療、2) 免疫増強剤による治療、3) ワクチンの開発であり、1)

の範疇に属するヌクレオシド誘導体、アジドチミジン (AZT、EP86307071.0) や DDC (2', 3'-ジデオキシシチジン、PCT/US86/01826) がすでに認可、臨床使用されている。しかし、AZT は骨髄抑制とともに重篤な貧血を引き起こすこと、生物学的利用率が低く 4 時間ごとに服用しなければならないこと、また、DDC は AZT よりも強力であるが、非常に毒性が強く、しばしば重度の末梢神経障害を誘発する欠点を持っている。従って、さらに選択性の高い新しい抗 HIV 剤の開発は、緊急の課題であり世界各国で激しい開発競争が繰り広げられている。

## 【0004】

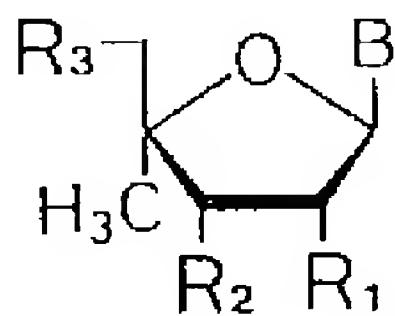
【発明が解決しようとする課題】 AZT が抗 HIV 剤として開発されて以来、数多くのヌクレオシド誘導体が合成され、それらの活性が検討されてきた。特にヌクレオシドの糖部分を変換した化合物に焦点を当てると、その置換位置は、糖の 2', 3', 5' 位に集中しており、4' 位修飾ヌクレオシドはあまり報告されていない。そこで本発明者らは、糖の 4' 位をメチル基で置換した 4' - メチルヌクレオシド誘導体を合成した。本化合物は前述のような抗 HIV 剤となる可能性があり、また、糖の 4' 位を修飾していることにより、ウィルスの増殖に必須である S - アデノシル - L - ホモシステイン加水分解酵素を阻害すると考えられ、HIV 以外の抗ウィルス剤としての可能性、さらに抗腫瘍活性も秘めている。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明は、4' - メチルヌクレオシド誘導体、すなわち、一般式 (I)

## 【0006】

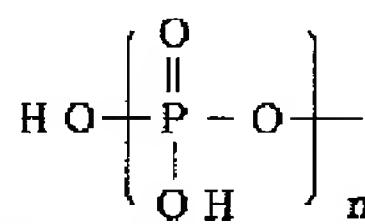
## 【化5】



【0007】 [式中、B は、アニデン、グアニン、チミン、ウラシル、シトシン、ヒポキサンチン、キサンチン、5 - メチルシトシン、4 - エトキシ - 5 - メチル - 2 - オキソピリミジン、4 - イソプロポキシ - 5 - メチル - 2 - オキソピリミジン、または、5 - メチル - 2 - オキソピリミジンであり、R1 および R2 は、同一かまたは異なり、そしてそれぞれヒドロキシ基、または水素であるか、または一緒になって結合を示し、R3 は、

## 【0008】

## 【化6】



【0009】 (式中、n は 0、1 または 3 である) である] で表される化合物、及びその薬学的に許容される工

ステル、エーテル及び塩類から成る 4' - メチルヌクレオシド誘導体である。本発明の化合物のより好ましい特定の一例は、次の 1 ~ 4 で示される化合物とその薬学的に許容される塩である。

1. 一般式 (I) の式中、R1、R2 および R3 がヒドロキシ基である化合物。
2. 一般式 (I) の式中、R1 が水素であり、R2 および R3 がヒドロキシ基である化合物。
3. 一般式 (I) の式中、R1 および R2 が水素であり、R3 がヒドロキシ基である化合物。
4. 一般式 (I) の式中、R1 および R2 が一緒になって結合を示し、R3 がヒドロキシ基である化合物。

【0010】 さらに、これらのグループの代表的な化合物としては、4' - メチルアデノシン、4' - メチルグアノシン、4' - メチル -  $\beta$  - D - リボフラノシリチミン、4' - メチルウリジン、4' - メチルシチジン、2' - デオキシ - 4' - メチルアデノシン、4' - メチルチミジン、2', 3' - ジデヒドロ - 3' - デオキシ - 4' - メチルチミジンなどと、その薬学的に許容される塩を挙げることができる。

【0011】 本発明の新規な 4' - メチルヌクレオシド誘導体は、不斉炭素を有し、 $\beta$  - D - もしくは  $\alpha$  - L - 形態を含む光学活性体またはラセミ体として製造される。特記しない限り、この明細書に記載されている化合物は、すべて  $\beta$  - フラノシリル立体配置である。しかしながら、この明細書における主発明の範囲は、この形態に限定されるものではなく、対象化合物の全ての光学異性体及びその混合物を包含することができる。

【0012】 本発明の化合物 (I) は医薬として用いる場合、遊離の形で用いることができるほか、薬学的に許容されるエステル、エーテル及び塩の形で使用することもできる。薬学的に許容されるエステル及びエーテルは、一般式 (I) 中の酸素または窒素原子に、例えば基 - C(=O) - W (式中、W は 1 から 20 個の炭素原子を含むアルキル基、アダマンチル、アリールで示される基である) の付加によりアシル化されている。特に好ましいエステルは、アダマントエート及びパルミトエートである。さらに本発明の化合物はまた一般式 (I) で示される化合物の直鎖または分枝鎖のアルキルエーテル及びアリールエーテルも含む。

【0013】 薬学的に許容される塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のごときアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のごときアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、エチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、ジメチルアミノエタノール塩、アルギニン塩またはエチレンジアミン塩等のごときアミン塩が挙げられる。さらに、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等のごとき無機酸塩、シウ酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマール酸塩、メタンスルホン酸塩等のごとき有機酸塩が挙げら

れる。これらの塩は、通常の手段で生成させることができ、例えば、塩が不用な溶媒または媒質中で、あるいは真空乾燥または凍結乾燥によって除去できる水のような溶媒中で、遊離の酸または塩基の形にある化合物を、1等量またはそれ以上の適当な塩基や酸と反応させるか、適当なイオン交換樹脂にて、現在の塩のイオンを他のイオンに交換することにより生成させることができる。

【0014】以下、本発明に記載されている様々な語の意味及び範囲の説明を記す。アルキル基は、1から20個の炭素原子を有する環状、分枝鎖状または直鎖状の炭化水素基を示す。例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、オクチル、イソオクチル、デシル、ノナデシル基等が挙げられる。

【0015】アルコキシ基は、一般に酸素原子を経て結合したアルキル基を示し、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシ基等を挙げることができる。アリール基は、一般に6から12個の炭素原子を有する芳香族基を示し、例えばフェニル、ナフチル、ビフェニル基等が挙げられる。アシル基は、式-C(=O)-W(式中、Wは1から20個の炭素原子を含むアルキル基、アリール基、アルコキシ基である)で示される基であり、例えば、アセチル、ベンゾイル、アニソイル、フランカルボニル基などが挙げられる。ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を挙げることができる。

【0016】ヒドロキシ基の保護基としては、エーテル系保護基、アシル系保護基、シリル系保護基、アセタール系保護基が挙げられる。エーテル系保護基は、一般に、ヒドロキシ基の酸素原子にアルキル基、アリール基が結合しヒドロキシ基を保護したもので、例えば、メチルエーテル、第3級ブチルエーテル、アリルエーテル、ベンジルエーテル、トリチルエーテル、メトキシベンジルエーテル、ジメトキシトリチルエーテル基などが挙げられる。

【0017】アシル系保護基は、一般にヒドロキシ基の酸素原子にアシル基が結合しヒドロキシ基を保護したもので、例えば、アセチル、トリフルオロアセチル、ベンゾイル、アニソイル基等が挙げられる。シリル系保護基は、一般にヒドロキシ基の酸素原子にシリル原子を経てアルキル基及びアリール基が結合してヒドロキシ基を保護したもので、例えば、第3級ブチルジメチルシリル、トリメチルシリル、トリエチルシリル、第3級ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリル基等が挙げられる。

【0018】アセタール系保護基は、2つのヒドロキシ基を1つの保護基で同時に保護するもので、例えば、イソプロピリデン、エチリデン、メチリデン、ベンジリデン等が挙げられる他、1つのヒドロキシ基のみを保護するテトラヒドロピラニル、メトキシメチル基等も挙げら

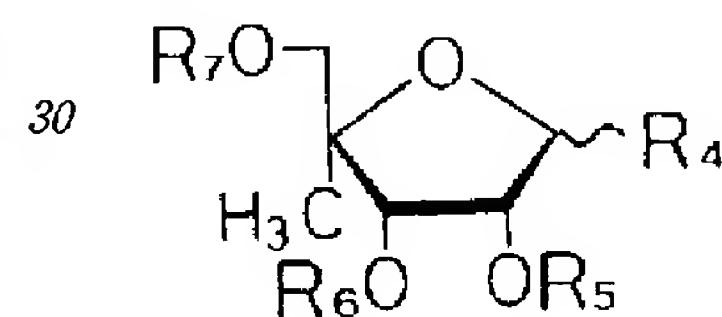
れる。核酸塩基とは、プリン塩基とピリミジン塩基に大別でき、プリン塩基は含窒素2環式複素環に包含され、代表的なものは、天然プリン類、アデニン(または6-アミノプリン)、ヒポキサンチン(または6-ヒドロキシプリン)、グアニン(2-アミノ-6-オキソプリン)が含まれる。これらの化合物は、天然または合成起源のものであり、化学的、生化学的または酵素学的方法を単独または組み合わせて用いることにより単離または製造される。

【0019】ピリミジン塩基は含窒素单環式複素環に包含され、代表的なものは、天然ピリミジン類、シトシン(4-アミノ-2-オキソピリミジン)、ウラシル(2,4-ジオキソピリミジン)、5-メチルシトシン(4-アミノ-5-メチル-2-オキソピリミジン)及びチミン(5-メチル-2,4-ジオキソピリミジン)が含まれる。また、ここで使用されているピリミジンという語は、母骨格の置換による誘導体化または修飾された部分、例えば、4-エトキシ-5-メチル-2-オキソピリミジン、4-イソプロポキシ-5-メチル-2-オキソピリミジン及び5-メチル-2-オキソピリミジンなどを含む。これらの化合物は、天然または合成起源のものであり、化学的、生化学的または酵素学的方法を単独または組み合わせて用いることにより単離または製造される。

【0020】本発明によれば、一般式(I)の新規な4'-メチルヌクレオシド誘導体は、一般式(II)

【0021】

【化7】

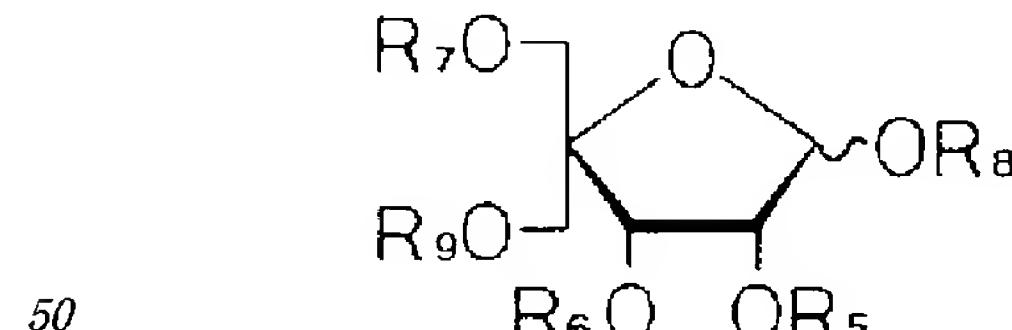


【0022】[式中、R<sub>4</sub>は、アシルオキシ基またはハロゲンであり、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>は、同一かまたは異なり適当なヒドロキシ基の保護基である]で示される糖と、核酸塩基またはアシル基で保護された核酸塩基を、シリル化体経由で、またはそのまま反応させ、必要ならばヒドロキシ基の保護基を除去し、さらに必要ならば公知の方法によりデオキシ化体、2重結合体、リン酸化体への誘導をすることにより製造される。

【0023】一般式(II)で示される糖類は新規であり、同化合物は一般式(III)

【0024】

【化8】



【0025】[式中、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub> およびR<sub>8</sub> は、同一かまたは異なり適当なヒドロキシ基の保護基でありR<sub>9</sub> は、適当なヒドロキシ基の保護基かまたは水素である] で表される化合物を、R<sub>9</sub> が水素である場合、すでに公知の方法によりデオキシ化するか、またはR<sub>9</sub> が適当なヒドロキシ基の保護基である場合、R<sub>9</sub> のみを選択的に脱保護し、デオキシ化することにより製造することができる。

【0026】一般式(III) の化合物は部分的に公知である。以下、本発明の製造方法を詳しく説明する。最終生成物(I) は、一般式(II) で示される糖から、すでに公知の方法によって製造される。すなわち、核酸塩基またはアシル基で保護された核酸塩基を、例えば、ヘキサメチルジシラザンとトリメチルクロロシラン中で加熱還流することによりシリル化体へと誘導し、一般式(II) で示される糖と縮合剤、例えば、シアン化水銀、無水塩化第二スズ、無水塩化アルミニウム、過塩素酸銀、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル、トリフルオロメタンスルホン酸トリエチルシリル、過塩素酸トリメチルシリル、トリメチルシリルノナフレート等のルイス酸の存在下に反応して得られる。使用する糖及び核酸塩基の種類によって、不活性溶媒、例えば、アセトニトリル、1, 2-ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、ジクロロメタン等が適当な溶媒として使用される。反応温度は、-20℃～150℃程度が好ましく、原料や生成化合物の種類によって適宜選択される。[フォルブルゲン等、ケミシェ・ベリヒテ(Chem. Ber.) 114, 1234頁(1981年)、フォルブルゲン等、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー(J. Org. Chem.) 39, 3654頁(1974年)、39, 3660頁(1974年)]。また、化合物(II) がハロゲン化糖である場合(一般式(II) の式中、R<sub>4</sub> がハロゲンである場合)、核酸塩基またはアシル基で保護された核酸塩基と、例えば、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の適当な塩基の存在下、必要ならばクラウンエーテル等を添加し、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の溶媒中で反応させることでも得られる。反応温度は、-20℃～150℃程度が好ましく、原料や生成化合物の種類によって適宜選択される。[ラマサミー等、テトラヘドロン・レター(Tetrahedron Lett.) 28, 5107頁(1987年)、キム等、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー(J. Med. Chem.) 34, 2286頁(1991年)]。

【0027】デオキシ化の方法は、公知の方法[バートン等、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティー・パーキントンスアクション・I (J. Chem. Soc. Perkin I) 1574頁(1975年)]、すなわち、デオキシ化するヒドロキシ基を有する糖と、例えば、クロロチオノギ酸フェニル、チオカルボニルジイミダゾール等を、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等の溶媒中で、ジメチルアミノピリジン、ピリジン等の塩基

の存在下に反応させるか、または、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン等の溶媒中、二硫化炭素、ヨウ化メチル、イミダゾール等を、水素化ナトリウム等の塩基の存在下に反応させ、フェノキシチオカルボニル誘導体、チオカルボニルイミダゾール誘導体、メチルジチオカルボネート誘導体、イミダゾリルジチオカルボネート誘導体等へ導いた後、トルエン、ベンゼン等の溶媒中で、水素化トリブチルスズ等のラジカル還元剤とアゾビスイソブチロニトリル等のラジカル発生剤の存在下に還元することにより製造される。また、デオキシ化するヒドロキシ基を公知の方法によりハロゲン化(例えば、ヨウ素化、臭素化、塩素化)、または、スルホン酸エステル体(例えばメタンスルホン酸エステル、トルエンスルホン酸エステル、トリフルオロスルホン酸エステル)に導き、適当な還元剤、例えば、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、スーパーハイドライド、水素化トリブチルスズ等の存在下、必要ならば、アゾビスイソブチロニトリル等を添加し、還元することにより製造される。

【0028】2重結合体は、すでに公知の方法に従い製造することができる。代表的な公知の方法としては、白上等「ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー」(J. Org. Chem.) 53, 5170頁(1988年)、マンスリー等「ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー」(J. Org. Chem.) 54, 4780頁(1989年)、リン等「テトラヘドロン・レター」(Tetrahedron Lett.) 31, 3829頁(1990年)等が挙げられる。

【0029】リン酸化は、すでに公知の方法に従い、ピリジン中、クロルリン酸ジエステル(ジベンジル、ジフェニルエステル)を作用させることにより製造される。代表的な公知の方法としては、5'-モノリン酸エステルは、今井等「ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー」(J. Org. Chem.) 34, 1547頁(1969年)に記載された方法を用い、母体スクレオシドから出発して製造される。また、5'-トリリン酸エステルは、ボード等「ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー」(J. Am. Chem. Soc) 87, 1785頁(1965年)に記載された方法を用い、モノホスフェートから出発して製造される。

【0030】一般式(I) で示されるエステルの製造方法は、ピリジン中、式(I) で示される化合物及び触媒(例えば4-ジメチルアミノピリジン)に、そのまま、あるいは溶媒(例えばジクロロメタン、ジクロロエタンなど)中、付加させるアシル基の適当な酸塩化物(例えばアダマンタンカルボン酸クロリド、パルミチン酸クロリド、イソプロピオン酸クロリド)を滴下することにより、化合物(I) の薬学的に許容されるエステルを製造する。

【0031】かくして得られる縮合物は、反応混合物から通常の分離精製手段、例えば、抽出、濃縮、中和、濾

過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の手段を用いることによって単離、精製することができる。縮合物は必要であるならば、塩酸、トリフルオロ酢酸、キ酸等を用いた酸処理、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、飽和アンモニアーメタノール等のアルカリ処理、パラジウム-黒、パラジウム-炭素、酸化白金等の金属触媒を使用した接触還元をはじめとする公知の方法によって脱保護を行い、希望する生成物を得ることができる。

【0032】本発明の新規な式(I)の化合物、またはその塩及びエステル、エーテルから成る4'-メチルヌクレオシド誘導体は、医薬中の活性化合物として使用される。この新規な活性化合物は、通常の方法で、不活性な、無毒性で薬学的に適當な賦形剤、または浴剤を用いて、通常の配合剤、例えば錠剤、カプセル、糖衣剤、丸薬、細粒剤、顆粒剤、エアロゾル、シロップ、乳化液、懸濁剤及び液剤にすることができる。治療に有効な化合物は、それぞれの場合、配合剤全体に対して、約0.5ないし90重量%の濃度、すなわち上述した治療を達成するのに十分な量を含むように存在させることができる。配合剤は、例えば活性化合物を溶媒及び/または賦形剤で、もし適當ならば乳化剤及び/または懸濁剤を用いて增量して製造される。稀釈剤として水を使用する場合は、もし適當ならば、補助溶剤として有機溶剤を使用することもできる。補助剤として、例えば水、非毒性有機溶剤、例えばパラフィン(例えば石油留分)、植物油(例えば落花生油、胡麻油)及びアルコール類(例えばエタノール及びグリセリン)、賦形剤、例えば粉末にした天然鉱物(例えばクレー、アルミナ、タルク及びチオク)、粉末状合成鉱物(例えば高度分散性シリカ及び珪酸塩)、糖類(例えばショ糖、ラクトース及びデキストロース)、乳化剤(例えばポリオキシエチレン脂肪酸エステル及びポリオキシエチレン脂肪酸アルコールエーテル、アルキルスルホン酸塩、アリールスルホン酸塩)、懸濁剤(例えばリグニン亜硫酸廃棄液、メチルセルロース、澱粉及びポリビニルピロリドン)及び滑剤(例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ステアリン酸及びラウリル硫酸ナトリウム)が挙げられる。

【0033】投与は通常の方法、好ましくは経口で用いられるか、または非経口的にも投与される。その特別な場合、経舌的にまたは静脈内に行うこともできる。注射用媒体としては、特に水を使用し、これは注射溶液で常用の安定化剤、溶解補助剤及び/または緩衝液を含有する。このような添加剤は、例えば酒石酸塩緩衝液、ホウ酸塩緩衝液、エタノール、ジメチルスルホキシド、錯化剤(例えばエチレンジアミンテトラ酢酸)、粘度調整のための高分子ポリマー(例えば液状ポリエチレンオキシド)または水素化ソルビタンのポリエチレン誘導体である。経口投与の場合、特に水性懸濁剤の場合、矯味矯臭剤あるいは着色剤を先に挙げた補助剤とともに活性化合

物に添加することができる。

【0034】投与量は投与経路のほか、受容者の年齢、健康状態及び体重、病気の程度、同時に、場合により実施される他の治療の種類、治療の頻度及び所望の作用の種類に依存する。通例、1日用量は、活性化合物0.01~150mg/体重kgである。所望の結果を得るために、通例1.5~75及び好ましくは5~30mg/kgが1日当たり1回または数回の使用で有効である。

### 【0035】

【発明の効果】本発明によれば、医薬品として有用で新規な式(I)の化合物、またはその塩及びエステル、エーテルから成る4'-メチルヌクレオシド誘導体を提供することができる。

### 【0036】

【実施例】以下、本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明の範囲がこれに限定されるものではない。

実施例1 3, 5-ジベンジル-4-ヒドロキシメチル-1, 2-イソプロピリデン- $\alpha$ -D-リボフラノース 3-ベンジル-4-ヒドロキシメチル-1, 2-イソプロピリデン- $\alpha$ -D-リボフラノース(40.6g)をN, N-ジメチルホルムアミド(DMF 350ml)に溶解し、-9℃で水素化ナトリウム(5.3g)を徐々に加えた。得られた溶液を同温度で30分攪拌後、臭化ベンジル(15.7ml)を滴下した。反応混合物を、さらに1時間攪拌し、冰水に注いだ。水層を酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を水洗後、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)により精製し、3, 5-ジベンジル-4-ヒドロキシメチル-1, 2-イソプロピリデン- $\alpha$ -D-リボフラノース(34.8g、66%)を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm; J(Hz)) : 7.32(m, 10H, Ph), 5.80(d, J=3.7, 1H, 1), 4.79(d, J=12, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.65(dd, J=3.7, 5.4, 1H, 2), 4.55(d, J=11, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.51(d, J=12, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.47(d, J=11, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.29(d, J=5.4, 1H, 3), 3.95(d, J=12, 1H, 6), 3.85(d, J=12, 1H, 6), 3.61(d, J=11, 1H, 5), 3.56(d, J=11, 1H, 5), 1.65(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.36(s, 3H, CH<sub>3</sub>)。

【0037】実施例2 3, 5-ジベンジル-4-ヨードメチル-1, 2-イソプロピリデン- $\alpha$ -D-リボフラノース

実施例1で得られた油状物(33.6g)をトルエン(800ml)とアセトニトリル(400ml)に溶解し、イミダゾール(2.9g)、トリフェニルホスフィン(88.1g)とヨウ素(32.0g)を加え72時間加熱還流した。反応液を室温まで冷却し、ベンゼンで稀釈後、チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を乾燥(MgSO<sub>4</sub>)、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=5:1)により精製し、3, 5-ジベンジル

11

-4-ヨードメチル-1, 2-イソプロピリデン- $\alpha$ -D-リボフラノース (33.8g, 79%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm; J(Hz)) : 7.30 (m, 10H, Ph), 5.72 (d, J=3.7, 1H, 1), 4.73 (d, J=12, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.60 (dd, J=3.7, 4.9, 1H, 2), 4.59 (d, J=12, PhCH<sub>2</sub>), 4.54 (d, J=12, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.48 (d, J=12, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.25 (d, J=4.9, 1H, 3), 3.95 (d, J=11, 1H, 6), 3.56 (d, J=10, 1H, 5), 3.48 (d, J=10, 1H, 5), 3.46 (d, J=11, 1H, 6), 1.62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。

【0038】実施例3 3, 5-ジベンジル-1, 2-イソプロピリデン-4-メチル- $\alpha$ -D-リボフラノース

水素化トリプチルスズ (24.7g) と 2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル (AIBN 1.40g) のトルエン (300ml) 溶液を60°Cに加熱し、実施例2で得られた油状物 (2.1.7g) のトルエン (100ml) 溶液を滴下した。反応液を16時間加熱還流し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=7:1) で精製し、3, 5-ジベンジル-1, 2-イソプロピリデン-4-メチル- $\alpha$ -D-リボフラノース (14.7g, 90%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm; J(Hz)) : 7.30 (m, 10H, Ph), 5.73 (d, J=4.2, 1H, 1), 4.76 (d, J=12, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.61 (dd, J=4.2, 5.1, 1H, 2), 4.56 (d, J=12, PhCH<sub>2</sub>), 4.50 (d, J=12, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.43 (d, J=12, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.08 (d, J=5.1, 1H, 3), 3.37 (d, J=11, 1H, 5), 3.23 (d, J=11, 1H, 5), 1.62 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。

【0039】実施例4 1, 2-ジアセチル-3, 5-ジベンジル-4-メチル- $\beta$ -D-リボフラノース

実施例3で得られた油状物 (14.0g) を酢酸 (200ml) に溶解し、室温で無水酢酸 (22.4ml) と濃硫酸 (190 $\mu$ l) を加え16時間攪拌した。反応液を冰水に注ぎ、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄し、無水硫酸マグネシウム (MgSO<sub>4</sub>) で乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル=5:1) で精製し、1, 2-ジアセチル-3, 5-ジベンジル-4-メチル- $\beta$ -D-リボフラノース (12.6g, 81%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm; J(Hz)) : 7.29 (m, 10H, Ph), 6.09 (s, 1H, 1), 5.34 (d, J=5.1, 1H, 2), 4.62 (d, J=12, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.49 (d, J=12, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.47 (d, J=12, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.43 (d, J=12, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.30 (d, J=5.1, 1H, 3), 3.39 (d, J=10, 1H, 5), 3.32 (d, J=10, 1H, 5), 2.10 (s, 3H, Ac), 1.84 (s, 3H, Ac), 1.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。

【0040】実施例5 N<sup>6</sup>-ベンゾイル-2'-アセチル-3', 5'-ジベンジル-4'-メチルアデノシン

12

N<sup>6</sup>-ベンゾイルアデニン (300ml) のヘキサメチルジシラザン (14ml) 懸濁液にトリメチルクロロシラン (0.72ml) を加え一晩加熱還流した。過剰のヘキサメチルジシラザンを減圧濃縮し、得られた残渣と実施例4で得られた油状物 (400mg) を1, 2-ジクロロエタン (20ml) に溶解後、無水塩化第2スズ (160 $\mu$ l) を加えた。この溶液を60°Cで4時間加熱攪拌し、1, 2-ジクロロエタンで稀釈後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え15分攪拌した。得られた溶液をセライトを用い濾過し、有機層を分離後、水層をさらにクロロホルムで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウム (MgSO<sub>4</sub>) で乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール: 酢酸エチル: n-ヘキサン=50: 1: 20: 10) で精製し、N<sup>6</sup>-ベンゾイル-2'-アセチル-3', 5'-ジベンジル-4'-メチルアデノシン (400mg, 71%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$   $\delta$  (ppm; J(Hz)) : 9.21 (br, 1H, NH), 8.76 (s, 1H, 2), 8.36 (s, 1H, 8), 8.02 (d, J=7.1, 2H, Ph), 7.52 (m, 3H, Ph), 7.32 (m, 10H, Ph), 6.36 (d, J=4.2, 1H, 1'), 5.89 (dd, J=4.2, 5.4, 1H, 2'), 4.62 (d, J=11, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.55 (d, J=5.4, 1H, 3'), 4.51 (d, J=11, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.49 (d, J=12, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.44 (d, J=12, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 3.56 (d, J=10, 1H, 5'), 3.37 (d, J=10, 1H, 5), 2.10 (s, 3H, Ac), 1.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。

【0041】実施例6 4'-メチルアデノシン  
実施例5で得られた油状物 (370mg) を飽和アンモニア-メタノール溶液 (25ml) に溶解し、室温で16時間攪拌した。得られた反応溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール: 酢酸エチル: n-ヘキサン=20: 2: 15: 5) で精製し、3', 5'-ジベンジル-4'-メチルアデノシン (280mg, 99%) を無色結晶として得た。3', 5'-ジベンジル-4'-メチルアデノシン (270mg) を液体アンモニア (30ml) に懸濁し、金属ナトリウム (70mg) を加え-40°Cで10分間攪拌した。得られた溶液に塩化アンモニウムを加え、過剰のアンモニアを留去した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー (クロロホルム: メタノール=4: 1) により精製し、4'-メチルアデノシン (113mg, 68%) を無色結晶として得た。

40  $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$   $\delta$  (ppm; J(Hz)) : 8.18 (s, 1H, 2), 8.09 (s, 1H, 8), 5.90 (d, J=7.3, 1H, 1'), 4.88 (dd, J=7.3, 5.4, 1H, 2'), 4.21 (d, J=5.4, 1H, 3'), 3.56 (s, 2H, 5'), 1.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>)。

【0042】実施例7 2'-アセチル-3', 5'-ジベンジル-4'-メチル- $\beta$ -D-リボフラノシリチミン  
チミン (3.0g) のヘキサメチルジシラザン (50ml) 懸濁液にトリメチルクロロシラン (1.5ml) を加え一晩加熱還流した。過剰のヘキサメチルジシラザンを減圧濃縮し、得られた残渣と実施例4で得られた油状物 (5.1g) を50 1, 2-ジクロロエタン (50ml) に溶解後、トリフルオ

クロロ酢酸トリエチルシリル(4.0ml)の1, 2-ジクロロエタン(10ml)溶液を加えた。この溶液を室温で2時間攪拌し、クロロホルムで希釈後、炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウム(MgSO<sub>4</sub>)で乾燥、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:酢酸エチル:n-ヘキサン=50:1:20:10)で精製し、2'-アセチル-3', 5'-ジベンジル-4'-メチル-β-D-リボフラノシリチミン(5.4g, 91%)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm; J(Hz)) : 8.49(br, 1H, NH), 7.52(s, 1H, 2), 7.33(m, 10H, Ph), 6.20(d, J=4.6, 1H, 1'), 5.38(dd, J=4.6, 5.9, 1H, 2'), 4.63(d, J=12, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.48(m, 3H, PhCH<sub>2</sub>), 4.31(d, J=5.9, 1H, 3'), 3.61(d, J=10, 1H, 5'), 3.38(d, J=10, 1H, 5'), 2.11(s, 3H, Ac), 1.51(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.28(s, 3H, CH<sub>3</sub>)。

【0043】実施例8 4'-メチル-β-D-リボフラノシリチミン

実施例7で得られた油状物(3.7g)を飽和アンモニア-メタノール溶液(150ml)に溶解し、室温で16時間攪拌した。得られた溶液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:酢酸エチル:n-ヘキサン=40:1:30:10)で精製し、3', 5'-ジベンジル-4'-メチル-β-D-リボフラノシリチミン(3.3g, 98%)を無色結晶として得た。

【0044】3', 5'-ジベンジル-4'-メチル-β-D-リボフラノシリチミン(2.3g)をメタノール(300ml)に溶解し、パラジウム-黒(1.0g)触媒を加え水素ガス気流下で攪拌した。触媒を濾過し、減圧濃縮後、メタノールから再結晶し、4'-メチル-β-D-リボフラノシリチミン(1.3g, 93%)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O) δ(ppm; J(Hz)) : 7.65(s, 1H, 2), 5.97(d, J=6.4, 1H, 1), 4.50(dd, J=6.4, 5.9, 1H, 2'), 4.21(d, J=5.9, 1H, 3'), 3.62(s, 2H, 5'), 1.89(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.27(s, 3H, CH<sub>3</sub>)。

【0045】実施例9 2'-アセチル-3', 5'-ジベンジル-4'-メチルウリジン

実施例7と同様に反応と処理を行い、ウラシル(320mg)と実施例4で得られた油状物(910mg)とから2'-アセチル-3', 5'-ジベンジル-4'-メチルウリジン(950mg, 93%)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm; J(Hz)) : 8.95(br, 1H, NH), 7.49(d, J=8.1, 1H, 6), 7.32(m, 10H, Ph), 6.20(d, J=4.6, 1H, 1'), 5.75(d, J=8.1, 1H, 5), 5.38(dd, J=4.6, 5.9, 1H, 2'), 4.62(d, J=11, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.51(d, J=1, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.49(d, J=11, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.43(d, J=11, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.31(d, J=5.9, 1H, 3'), 3.61(d, J=10, 1H, 5'), 3.38(d, J=10, 1H, 5'), 2.10(s, 3H, Ac) 1.28(s, 3H, CH<sub>3</sub>)。

【0046】実施例10 4'-メチルウリジン

実施例8と同様に反応と処理を行い、4'-メチルウリジン(330mg, 82%)を無色結晶として得た。(メタノール-エーテルから再結晶)

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O) δ(ppm; J(Hz)) : 7.35(d, J=8.1, 1H, 6), 5.96(d, J=6.4, 1H, 1'), 5.85(d, J=8.1, 1H, 5), 4.49(dd, J=6.4, 5.9, 1H, 2'), 4.21(d, J=5.9, 1H, 3'), 3.60(s, 2H, 5'), 1.26(s, 3H, CH<sub>3</sub>)。

【0047】実施例11 3', 5'-ジベンジル-2'-デオキシ-4'-メチルアデノシン

実施例6で得られた3', 5'-ジベンジル-4'-メチルアデノシン(620mg)と4-(ジメチルアミノ)ピリジン(DMAP 490mg)のアセトニトリル(80ml)溶液にクロロチオノギ酸フェニル(280μl)を滴下し、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去後、残渣に水を加えクロロホルム抽出し、無水硫酸マグネシウム(MgSO<sub>4</sub>)で乾燥した。減圧濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:酢酸エチル:n-ヘキサン=20:2:15:5)で精製し、3', 5'-ジベンジル-2'-フェノキシチオカルボニル-4'-メチルアデノシン(600mg, 75%)を淡黄色油状物として得た。

【0048】水素化トリブチルスズ(584mg)と2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル(AIBN 160mg)のトルエン(30ml)溶液を60°Cに加熱し、3', 5'-ジベンジル-2'-フェノキシチオカルボニル-4'-メチルアデノシン(600mg)のトルエン(15ml)溶液を滴下した。反応液を5時間加熱還流し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:酢酸エチル:n-ヘキサン=20:2:15:5)で精製し、3', 5'-ジベンジル-2'-デオキシ-4'-メチルアデノシン(140mg, 31%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm; J(Hz)) : 8.33(s, 1H, 2), 8.17(s, 1H, 8), 7.33(m, 10H, Ph), 6.42(dd, J=6.4, 5.9, 1H, 1'), 5.56(br, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.61(d, J=12, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.56(d, J=12, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.51(d, J=12, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.41(t, J=5.9, 1H, 3'), 3.59(d, J=10, 1H, 5'), 3.46(d, J=10, 1H, 5'), 2.70(m, 2H, 2'), 1.33(s, 3H, CH<sub>3</sub>)。

【0049】実施例12 2'-デオキシ-4'-メチルアデノシン

3', 5'-ジベンジル-2'-デオキシ-4'-メチルアデノシン(140mg)を液体アンモニア(14ml)に懸濁し、金属ナトリウム(50mg)を加え-40°Cで10分間攪拌した。得られた溶液に塩化アンモニウムを加え、過剰のアンモニアを留去した。残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=7:1)により精製し、4'-メチルアデノシン(28mg, 34%)を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O) δ(ppm; J(Hz)) : 8.27(s, 1H, 2), 8.14(s, 1H, 8), 6.39(m, 1H, 1'), 4.61(m, 1H, 3'), 3.63

15

(s, 2H, 5'), 2.92(m, 1H, 2'), 2.62(m, 1H, 2'), 1.26(s, 3H, CH<sub>3</sub>)。

【0050】実施例13 3', 5'-ジベンジル-4'-メチルチミジン

実施例11と同様に反応と処理を行い、3', 5'-ジベンジル-4'-メチルチミジン(240mg, 41%)を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm; J(Hz)) : 8.27(br, 1H, NH), 7.66(d, J=1.2, 1H, 2), 7.32(m, 10H, Ph), 6.27(t, J=6.1, 1H, 1'), 4.62(d, J=12, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.56(d, J=12, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.52(d, J=12, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.46(d, J=12, 1H, PhCH<sub>2</sub>), 4.29(dd, J=5.6, 6.6, 1H, 3'), 3.65(d, J=10, 1H, 5'), 3.49(d, J=10, 1H, 5'), 2.51(dd, J=5.6, 6.6, 14, 1H, 2'), 2.26(dd, J=5.9, 6.6, 14, 1H, 2'), 1.55(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.26(s, 3H, CH<sub>3</sub>)。

【0051】実施例14 4'-メチルチミジン

実施例13で得られた油状物(220mg)をメタノール(40ml)に溶解し、パラジウム-黒(200mg)触媒を加え水素ガス気流下で攪拌した。触媒を濾過し、減圧濃縮後、分取用薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=7:1)により精製し、4'-メチルチミジン(30mg, 23%)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>2</sub>O) δ(ppm; J(Hz)) : 7.68(s, 1H, 6), 6.24(m, 1H, 1'), 4.47(m, 1H, 3'), 3.63(s, 2H, 5'), 2.47(m, 2H, 2'), 1.89(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.22(s, 3H, CH<sub>3</sub>)。

【0052】実施例15 5'-アセチル-2', 3'-ジデヒドロ-3'-デオキシ-4'-メチルチミジン

実施例8で得られた結晶(200mg)をアセトニトリル(10ml)に懸濁し、加熱還流下で臭化アセチル(350μl)を滴下した。反応溶液が透明になった後、室温まで冷却し、減圧濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をメタノール(25ml)に溶解し、亜鉛-銅合金(1.0g)を加え室温で1時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧濃縮し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:酢酸エチル:n-ヘキサン=40:1:30:10)で精製し、5'-アセチル-2', 3'-ジデヒドロ-3'-デオキシ-4'-メチルチミジン(31mg, 18%)を無色結晶として得た。

16

-ジデヒドロ-3'-デオキシ-4'-メチルチミジン(44mg, 25%)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm; J(Hz)) : 7.33(d, J=1.2, 1H, 6), 6.99(dd, J=2.0, 1.2, 1H, 1'), 6.23(dd, J=5.9, 2.0, 1H, 3'), 5.82(dd, J=5.9, 1.2, 1H, 2'), 4.36(d, J=12, 1H, 5'), 4.06(d, J=12, 1H, 5'), 2.09(s, 3H, Ac), 1.92(d, J=1.2, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.38(s, 3H, CH<sub>3</sub>)。

【0053】実施例16 2', 3'-ジデヒドロ-3'-デオキシ-4'-メチルチミジン

10 実施例15で得られた結晶(44mg)を飽和アンモニア-メタノール溶液(9ml)に溶解し、室温で16時間攪拌した。得られた溶液を減圧濃縮し、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製し、2', 3'-ジデヒドロ-3'-デオキシ-4'-メチルチミジン(21mg, 60%)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O) δ(ppm; J(Hz)) : 7.30(s, 1H, 6), 6.80(dd, J=2.0, 1.2, 1H, 1'), 6.20(dd, J=5.9, 2.0, 1H, 3'), 5.81(dd, J=5.9, 1.2, 1H, 2'), 3.85(s, 2H, 5'), 1.71(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.35(s, 3H, CH<sub>3</sub>)。

20 【0054】実施例17 5'-アセチル-2', 3'-ジデヒドロ-3'-デオキシ-4'-メチルチミジン

実施例8で得られた結晶(200mg)をオルトギ酸メチル(2ml)に懸濁し、トルエンスルホン酸(11mg)を加え室温で2時間攪拌した。反応液にナトリウムメトキシド(3.8mg)を加え、1時間攪拌した後、減圧濃縮した。得られた残渣を無水酢酸(5ml)に溶解し、2時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、残渣を分取用薄層クロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=酢酸エチル:n-ヘキサン=40:1:30:10)で精製し、5'-アセチル-2', 3'-ジデヒドロ-3'-デオキシ-4'-メチルチミジン(31mg, 18%)を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) δ(ppm; J(Hz)) : 7.33(d, J=1.2, 1H, 6), 6.99(dd, J=2.0, 1.2, 1H, 1'), 6.23(dd, J=5.9, 2.0, 1H, 3'), 5.82(dd, J=5.9, 1.2, 1H, 2'), 4.36(d, J=12, 1H, 5'), 4.06(d, J=12, 1H, 5'), 2.09(s, 3H, Ac), 1.92(d, J=1.2, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.38(s, 3H, CH<sub>3</sub>)。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>5</sup>	識別記号	府内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D	473/18			
	473/30			
	473/34			
C 0 7 H	19/10			
	19/16			
	19/20			